



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0809258-3 A2



(22) Data de Depósito: 19/03/2008
(43) Data da Publicação: 23/09/2014
(RPI 2281)

(51) Int.Cl.:
A61K 33/34
A61K 9/50
A61K 9/127
A61P 27/02

(54) Título: USO DE UM SAL DE COBRE
MASCARADO OU REVESTIDO PARA O
TRATAMENTO DE DEGENERAÇÃO MACULAR

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 23/03/2007 EP 07 104792.2,
28/06/2007 EP 07 111322.9

(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Georg Ludwig Kis, Jacques Vandermander

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2008053283 de
19/03/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/116806de
02/10/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USO DE UM SAL DE COBRE MASCARADO OU REVESTIDO PARA O TRATAMENTO DE DEGENERAÇÃO MACULAR"**.

5 A presente invenção refere-se a um método de proteção de compostos e/ou composições sensíveis ao cobre da decomposição.

Os ácidos graxos Omega-3 de um número de vitaminas e outros compostos ou composições farmacêuticamente eficientes são susceptíveis à decomposição quando em contato com sais de cobre. Esta decomposição é primariamente um problema durante o armazenamento de tais compostos e/ou composições e, em particular quando a água está presente. A dita presença de água se aplica também a quantidades insignificantes de água, tal como a própria umidade, traços de água em um dos componentes de uma composição e/ou de um composto ou de umidade ambiental.

15 Há um número de compostos e/ou composições, que contém um sal de cobre como um ingrediente importante e assim frequentemente obrigatório. Em tal situação, a interação de um sal de cobre e o composto e/ou a composição sensível ao cobre é controlada através da(s) condição(ões) fornecidas nos parágrafos a seguir, isto é, a decomposição do composto e/ou da composição sensível ao cobre é substancialmente inibida ou tipicamente prevenida.

Em um primeiro aspecto, o problema é resolvido através do fornecimento do sal de cobre com um revestimento ou um mascaramento apropriado. Este mascaramento ou revestimento tipicamente suprime uma interação com o dito composto e/ou composição sensível ao cobre. O sal de cobre é, por exemplo, mascarado ou revestido com – ou incrustado em - gelatina ou lipossomos e/ou ambos de forma que, por exemplo, um sal de cobre revestido seja incrustado em gelatina. Há outras maneiras de proteger os sais de cobre, por exemplo, através do encapsulamento dos mesmos com mono- e diglicerídeos, que são, por exemplo, conhecidos como o produto Descote® que está disponível comercialmente.

30 Os sais de cobre podem formar um complexo estável com um composto de ciclodextrina apropriado, que tipicamente liberaria seu sal de

cobre livre em um estágio tardio, por exemplo, quando considerado necessário, por exemplo, após a resolução enzimática do complexo nos intestinos.

Os sais de cobre poderiam ser revestidos com um fosfolípido zwitteriônico incluindo, mas não limitado a fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, esfingomiélin e outras ceramidas, assim como vários outros fosfolípidos zwitteriônicos.

Nos exemplos em anexo há um número de compostos sensíveis ao cobre que se decompõem se o cobre não estiver apropriadamente mascarado ou revestido. Tal composição sensível ao cobre pode conter, por exemplo:

Exemplo 1

	Ingredientes	Quantidade	Fonte
	Vitamina C	500 mg	Ascorbato de cálcio dihidratado USP
15	Vitamina E	400 IU	Acetato de alfa tocoferila, USP
	Zinco	40 mg	Óxido de zinco
	Cobre	1 mg	Carbonato cúprico, básico, de acordo com o Merck Index
20	Ácidos graxos Omega 3 totais	350 mg	Triglicerídeos de ácidos Omega-3 Ph.Eur. 120 mg (proporção de DHA : EPA de 1 : 4, 1 : 3, 1 : 2, 1 : 1, 2 : 1, 3 : 1 ou 4 : 1)
	Luteína	10 mg	FloraGlo 20% fonte natural da Luteína
	Zeaxantina	2 mg	

Exemplo 2

Em um outro experimento, o cobre, por exemplo, o carbonato cúprico, básico, é incorporado na parte externa de uma cápsula que contém os ingredientes a seguir. Especificamente, os excipientes para a produção de tal parte externa são, por exemplo:

30	Gelatina	175 "bloom" bovino
	Glicerina	99%, USP
	Flocos de óleo de soja (hidrogenados), NF	

Óleo de soja USP, e

Corantes (se necessário), orgânicos e/ou inorgânicos, por exemplo, dióxido de titânio USP, óxido de ferro preto E172 e/ou óxido de ferro vermelho E172

- 5 A estabilidade da composição acima é investigada em uma configuração em que o cobre não está mascarado e em uma situação em que o cobre está mascarado na parte externa e, assim, não está em contato direto com ingredientes sensíveis ao cobre. A estabilidade do método de mascaramento / revestimento descrito está correlacionada com o grau de decomposição de tal composto e/ou composição sensível ao cobre.

Exemplo 3

240 mg de óleo de peixe com 70% de DHA rótulo 160 mg de ácidos graxos Omega 3

Ácido docosa-hexaeônico (DHA) rótulo 130 mg de DHA

- 15 Ácido eicosapentaenóico (EPA) com parte do óleo de peixe rótulo 11 mg
 91,5 mg de ascorbato de cálcio rótulo 60 mg de vitamina C
 31,343 mg de acetato de d,l alfa-tocoferila rótulo 20 mg de vitamina E
 55 mg de luteína a 20% em óleo de girassol rótulo 10 mg de luteína
 12,447 mg de óxido de zinco rótulo 10 mg de zinco
 20 0,45 mg de carbonato cúprico básico rótulo 0,25 mg de cobre
 Zeaxantina como parte da luteína rótulo 0,8 mg

A composição anterior pode conter outros excipientes para a produção de uma formulação galênica direcionada, por exemplo, para mascarar uma parte externa de uma cápsula ou similar.

Exemplo 4

Estabilidade de ácidos graxos Omega 3 em cápsulas de gelatina mole após armazenamento de 2 dias a 80°C (umidade ambiente, isto é, 50-70% de umidade relativa)

(Alteração no conteúdo dos componentes de ácido graxo Omega 3)

- 30 Os ensaios para medir a porcentagem em peso de EPA e DHA após o armazenamento são realizados por cromatografia a gás através do método padronizado descrito na European Pharmacopoeia 5.4.

Componentes de ácidos graxos Omega 3	Formulação com Cobre não-mascarado	Formulações com Cobre mascarado	
	Formulação que é descrita no exemplo 3: (com carbonato cúprico, básico). A parte externa é idêntica à parte externa descrita no exemplo 2, mas não contém cobre de forma alguma	Formulação que é descrita no exemplo 3, em que o carbonato cúprico, básico; é substituído por DESCOTE® (gluconato de cobre revestido) 2,250 mg correspondendo a 0,25 mg de cobre. A parte externa é idêntica à parte externa descrita no exemplo 2, mas não contém cobre de forma alguma	Formulação que é descrita no exemplo 3, embora o cobre seja omitido da dita formulação. O cobre está, entretanto, na parte externa, isto é, 0,45 mg de carbonato cúprico, básico (correspondendo a 0,25 mg de cobre) como descrito no exemplo 2
EPA em % em peso	5,0 % de decréscimo	1,7 % de decréscimo	inalterado (nenhum decréscimo)
DHA em % em peso	Sem alteração detectável	Sem alteração detectável	inalterado (nenhum decréscimo)
Outros ácidos graxos Omega 3** sem ser EPA e DHA em % em peso	1,9 % de decréscimo	0,4 % de decréscimo	inalterado (nenhum decréscimo)

** Outros ácidos graxos Omega 3 significam a soma do ácido alfa-linolênico (ALA), do ácido estearidônico (SA), do ácido eicosatetraenoico (ETA) e do ácido docosapentaenoico (DPA).

Convenção Bibliográfica:

5 Como utilizado aqui, cobre ou um sal de cobre são utilizados de forma intercambiável e se referem preferencialmente a Cu^{2+} , mas podem incluir também Cu^+ . Um sal de cobre compreende preferencialmente um ânion farmacologicamente aceitável tal como cloreto, óxido, hidróxido, gluconato, carbonato, sulfato ou similar.

10 Como utilizado aqui, um ácido graxo omega-3 é principalmente, mas não somente o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosahexaenoico (DHA).

 Como utilizado aqui, o termo cobre ou sal de cobre mascarado, revestido ou incrustado se refere a um sal de cobre e um agente de mascaramento, revestimento ou incrustação, que previne uma interação direta do
15 dito sal de cobre com o dito composto e/ou composição sensível ao cobre.

 Como utilizado aqui, um material de cápsula que pode ser digerido é, por exemplo, o material da parte externa descrito no exemplo 2 acima, mas é, em geral, qualquer cápsula ou parte externa de cápsula ou material da parte externa que é utilizado no estado da técnica para cápsulas
20 farmacêuticas / dietéticas / nutracêuticas, que é tipicamente composições poliméricas orgânicas e que é tipicamente farmacologicamente compatível (não-tóxico, biodegradável, digerível nos intestinos ou no estômago quando considerado adequado).

25 Como utilizado aqui, o termo composição farmacêutica refere-se tipicamente a uma composição de suplemento alimentar e/ou uma composição nutracêutica e vice versa.

 Em outro aspecto, a presente invenção refere-se ao uso de um sal de cobre mascarado ou revestido em uma composição farmacêutica para o tratamento de uma doença que pode ser tratada por um sal de cobre,
30 por exemplo, degeneração macular relacionada com a idade (AMD) ou retinopatia diabética (DR).

A invenção refere-se ainda ao uso de um sal de cobre mascarado ou revestido em um método para estabilizar uma composição farmacêutica.

5 A invenção refere-se ainda a uma composição farmacêutica estável que pode ser armazenada que compreende um ácido graxo omega-3 e um sal de cobre revestido ou mascarado.

10 A invenção refere-se ainda ao uso de um sal de cobre mascarado ou revestido em um método para estabilizar um suplemento alimentício e/ou uma composição neutracêutica da decomposição dependente de sais de cobre.

A invenção refere-se ainda ao uso de um sal de cobre mascarado ou revestido em um método para estabilizar uma composição farmacêutica da decomposição dependente de sais de cobre.

15 A invenção refere-se ainda a um sistema de fornecimento de fármacos que compreende um material de cápsula ou uma parte externa ou um material da parte externa que pode ser digerido, um ou mais componentes sensíveis ao cobre tal como vitamina E, luteína ou ácidos graxos Omega 3 e um sal de cobre caracterizado pelo fato de que o dito sal de cobre é colocado dentro do material da parte externa do dito sistema de fornecimento de fármacos.

A invenção refere-se ainda a:

25 um material de cápsula que pode ser digerido, em particular, um material de cápsula que pode ser digerido no trato gastrointestinal, que contém um sal de cobre mascarado e/ou revestido, preferencialmente sulfato de Cobre, carbonato de Cobre e/ou gluconato de Cobre, caracterizada pelo fato de que o dito material de cápsula representa o dito material de mascaramento e/ou de revestimento para o dito sal de cobre;

30 um material de cápsula que pode ser digerido que é definido no parágrafo anterior, em que o dito sal de cobre já está revestido com um revestimento e o dito revestimento poderia ser o mesmo ou outro material de mascaramento que o dito material de cápsula;

um material de cápsula digestivo que é definido nos 2 parágra-

fos anteriores que compreende no interior do ingrediente a seguir na vitamina C de interior que compreende ou consiste substancialmente em ascorbato de cálcio, vitamina E que compreende ou consiste substancialmente um acetato de d,l alfa tocoferila, zinco que compreende ou consiste substancialmente em óxido de zinco, cobre que compreende ou consiste substancialmente em óxido de Cobre, sulfato de Cobre, carbonato de Cobre ou gluconato de Cobre e um ácido graxo omega 3 que compreende ou consiste substancialmente em triglicerídeos de ácidos Omega-3 Ph.Eur.

O uso de um sal de cobre mascarado ou revestido, o dito mascaramento sendo obtido de acordo com a descrição anterior, especialmente na forma de um material de cápsula digestivo que é descrito anteriormente, em um nutriente ou em um suplemento dietético, em particular em uma finalidade descrita anteriormente aqui e opcionalmente em associação com um tratamento para AMD, tal como o tratamento com Lucentis® ou Visudyne®;

O uso de um sal de cobre mascarado ou revestido de acordo com a descrição anterior como uma composição nutricional ou como uma composição de suplementação dietética, na prevenção/tratamento de AMD e/ou DR.

Método de tratamento e/ou prevenção de AMD e/ou DR em um indivíduo que necessita do mesmo, que compreende a administração de uma quantidade eficiente de uma composição nutricional ou de uma composição de suplementação dietética que compreende um sal de cobre mascarado ou revestido de acordo com a descrição anterior.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um sal de cobre mascarado ou revestido em uma composição farmacêutica para o tratamento e/ou para a prevenção de uma doença que pode ser tratada e/ou prevenida por um sal de cobre.
- 5 2. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que a dita doença é degeneração macular relacionada com a idade ou retinopatia diabética.
3. Uso de um sal de cobre mascarado ou revestido em um método para estabilizar uma composição farmacêutica da decomposição dependente de sais de cobre.
- 10 4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a dita composição farmacêutica compreende um ou mais compostos sensíveis ao cobre tal como um ácido graxo omega-3, vitamina C, vitamina E, luteína e/ou zeaxantina.
5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o dito cobre é revestido com gelatina, um lipossomo ou um mono- e diglicerídeo.
- 15 6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o dito cobre é gluconato de cobre, óxido de cobre, carbonato de cobre ou cloreto de cobre.
- 20 7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o dito revestimento é um fosfolípideo zwitteriônico incluindo, mas não limitado a fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, esfingomiéline e outras ceramidas, assim como vários outros fosfolípidos zwitteriônicos.
- 25 8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o dito cobre é um complexo de cobre e ciclodextrina.
9. Material de cápsula que pode ser digerido, em particular um material de cápsula que pode ser digerido no trato gastrointestinal, que contém um sal de cobre mascarado e/ou revestido, caracterizado pelo fato de
- 30 que o dito material de cápsula representa o dito material de mascaramento e/ou de revestimento para o dito sal de cobre.
10. Material de cápsula que pode ser digerido de acordo com a

reivindicação 9, em que o dito sal de cobre já está revestido com um revestimento e o dito revestimento poderia ser o mesmo ou outro material de mascaramento sem ser o dito material de cápsula.

5 11. Material de cápsula digestivo de acordo com as reivindicações 9 e 10 ambas compreendendo no interior do ingrediente a seguir na vitamina C que compreende ou consiste substancialmente um ascorbato de cálcio, vitamina E que compreende ou consiste substancialmente em acetato de d,l alfa tocoferila, zinco que compreende ou consiste substancialmente em óxido de zinco e um ácido graxo omega 3 que compreende ou consiste
10 substancialmente em triglicerídeos de ácidos Omega-3 Ph. Eur.

12. Uso de um sal de cobre mascarado ou revestido na forma de uma cápsula digestiva como definida nas reivindicações 9 a 11, em um nutriente ou em um suplemento dietético.

13. Uso de um sal de cobre mascarado ou revestido na forma de
15 uma cápsula digestiva como definida nas reivindicações 9 a 11 para a produção de uma composição nutricional ou como uma composição para suplementação dietética, para a prevenção e/ou para o tratamento de degeneração macular relacionada com a idade ou de retinopatia diabética.

14. Método de tratamento e/ou prevenção de AMD e/ou DR em
20 um indivíduo que necessita do mesmo, que compreende a administração de uma quantidade eficiente de uma composição nutricional ou de uma composição para suplementação dietética que compreende um sal de cobre mascarado ou revestido na forma de uma cápsula digestiva como definida nas reivindicações 9 a 11.

RESUMO

Patente de Invenção: **"USO DE UM SAL DE COBRE MASCARADO OU REVESTIDO PARA O TRATAMENTO DE DEGENERAÇÃO MACULAR".**

5 A presente invenção refere-se a um método de proteção de compostos e/ou composições sensíveis ao cobre da decomposição, através do uso de sal de cobre mascarado ou revestido. Preferencialmente, o cobre é revestido com gelatina, lipossoma ou mono- e diglicerídeo.